



19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

12 **Offenlegungsschrift**  
10 **DE 198 12 195 A 1**

51 Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**A 61 L 27/00**  
C 08 G 18/10  
C 08 G 18/32  
C 08 J 9/26  
C 08 J 9/32  
A 61 K 38/27  
// (C08G 18/10,  
101:00)

21 Aktenzeichen: 198 12 195.4  
22 Anmeldetag: 19. 3. 98  
43 Offenlegungstag: 30. 9. 99

DE 198 12 195 A 1

71 Anmelder:  
Storch, Uwe, 45133 Essen, DE

74 Vertreter:  
Haft, von Puttkamer, Berngruber, Czybulka, 81669  
München

72 Erfinder:  
gleich Anmelder

59 Entgegenhaltungen:  
DE 1 96 10 715 C1  
DE 36 44 588 C1  
DE 35 25 731 A1  
US 57 28 157  
US 57 18 916  
US 55 20 923  
US 54 66 462

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Stoffzusammensetzung zur Gewebebildung

57 Eine Stoffzusammensetzung zur Gewebebildung im menschlichen und tierischen Körper polymerisiert als Schaum mit offenen Poren aus, in die das sich bildende Gewebe hineinwächst.

DE 198 12 195 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung bezieht sich auf eine polymerisierbare Stoffzusammensetzung zur Gewebehildung im menschlichen und tierischen Körper.

Eine solche Stoffzusammensetzung, die zu einem biodegradierbaren Polyurethan auspolymerisiert, ist bekannt (EP 0 531 487 B1). Mit ihr wird ein Implantat hergestellt, das insbesondere zur Auffüllung parodontaler Knochentaschen, Augmentation am Kieferknochen, als endodontische Füllung und zur Beseitigung von Knochendefekten verwendet wird. Dazu enthält es Hydroxylapatit als Füllstoff.

Die Wirkungsweise des Implantats beruht darauf, daß das Polyurethan-Implantat mit der Zeit hydrolysiert und resorbiert wird, so daß das Knochengewebe entsprechend nachwachsen kann. Demgemäß sollte die Resorptionsgeschwindigkeit des Implantats möglichst der Proliferationsgeschwindigkeit des Knochengewebes entsprechen. Tatsächlich weist Polyurethan jedoch eine erheblich langsamere Resorptionsgeschwindigkeit auf. Es sind zwar die verschiedensten Anstrengungen unternommen worden, die Resorptionsgeschwindigkeit des Polyurethan-Implantats zu erhöhen, von einer der Gewebeproliferation entsprechenden Resorptionsgeschwindigkeit ist man jedoch noch weit entfernt.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein medizinisches Implantat bereitzustellen, das die Gewebehildung nicht wesentlich behindert.

Dies wird erfindungsgemäß mit der im Anspruch 1 gekennzeichneten Stoffzusammensetzung erreicht. In den Ansprüchen 12, 16, 18 und 19 sind vorteilhafte Ausgestaltungen der erfindungsgemäßen Stoffzusammensetzung wiedergegeben. In den Ansprüchen 13 bis 15 sowie 17 und 20 sind bevorzugte Verwendungen der erfindungsgemäßen Stoffzusammensetzung angegeben.

Mit erfindungsgemäßer Stoffzusammensetzung wird ein Implantat gebildet, das aus einem offenzelligen Schaum besteht, also einem Polymerisat mit interkonnectierten, d. h. miteinander kommunizierenden Poren und dergleichen Hohlräumen. Diese Hohlräume werden vom Gewebe des Implantationsortes entsprechend der Turnover- oder Proliferationsrate des Gewebes durchwachsen.

Der durch die Erfindung erzielte Vorteil liegt also einerseits in der plastischen Implantation der polymerisierbaren Stoffzusammensetzung und in der dadurch erleichterten Anpassung an den Implantationsort, und andererseits darin, daß der hochgradig interkonnectierende Schaum sofort vom Gewebe durchwachsen werden kann.

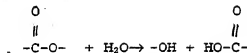
Der offenporige Schaum besteht vorzugsweise aus einem biologisch degradierbaren Kunststoff. Er wird damit insbesondere von den Hohlräumen her abgebaut. Durch die große innere Oberfläche, die durch die Hohlräume gebildet wird, erfolgt eine so rasche Resorption des Kunststoffs, dass die Gewebehildung praktisch nicht behindert wird.

Als biologisch abbaubarer, offenzelliger Schaum wird vorzugsweise Polyurethan-Schaum verwendet.

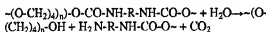
Die Hydrolysebeständigkeit und Abbaurate des Polyurethan-Schaums hängt von der verwendeten Polyol-Komponente ab. Versuche hierzu haben folgende Rangfolge in der Hydrolysestabilität ergeben:

Polyether > Polycaprolactone > Polyester

Der hydrolytische Zerfall der Estergruppen wird durch saures Milieu begünstigt und verläuft wie folgt:



Dadurch, daß beim Hydrolysevorgang endständige Carbonsäuregruppen entstehen, ist der Vorgang autokatalytisch. Bei Polyetherurethanen wird vorwiegend die Urethangruppe selbst hydrolysiert. Dabei entstehen zwei kürzere Ketten. Die eine besitzt eine endständige Hydroxylgruppe, die andere endet aminofunktionell.



Durch den Zerfall von beigefügtem Polyactid-Oligomeren werden in Abhängigkeit von der Kettenlänge desselben und seines Massenanteiles diese Prozesse beschleunigt. Gleiches gilt allgemein für die Freisetzung von Säuren, z. B. Phosphorsäure aus Hydroxylapatit. Durch oben beschriebenen Mechanismen sowie Vernetzungsdgrad, Kristallinität, Porengröße und Polymerisationsgrad ist die Degradationsgeschwindigkeit des Werkstoffes einstellbar.

Da aromatische Gruppen eine karzinogene Wirkung besitzen können, werden erfindungsgemäß vorzugsweise zur Herstellung des Polyurethan-Schaums nur solche Polyol- oder Polyamin-Komponenten sowie nur solche Polysisocyanat-Komponenten verwendet, die keine aromatischen Gruppen aufweisen.

Als Polyol-Komponenten werden vorzugsweise langkettige aliphatische Verbindungen mit zwei oder drei Hydroxylgruppen mit einem Molekulargewicht zwischen 200 und 600 eingesetzt, insbesondere Diolester, ferner vorzugsweise Ricinusöl oder Castoröl. Dabei zeichnen sich Polyurethane, die unter Verwendung von Castoröl hergestellt werden, durch eine starke Gewebesadhäsion aus, also durch Unstängigkeit des Implantationsmaterials, was in Abhängigkeit des Implantationsortes unter chirurgischen Aspekten wünschenswert ist.

Die Isocyanatgruppen des Polysisocyanats sind vorzugsweise durch wenigstens drei Methylengruppen voneinander getrennt. So hat sich Trimethylen-diisocyanat als geeignet erwiesen. Ferner Diisocyanatcarbonsäuren, beispielsweise 2,6-Diisocyanat-hexansäure, die aus Lysin herstellbar ist.

Das Polyurethan wird aus einem Präpolymer aus der Polyol- bzw. Polyamin-Komponente einerseits und der Polysisocyanat-Komponente andererseits erhalten. Sowohl die Präpolymerisation wie die anschließende Polymerisation des Präpolymeren zum Polyurethan erfolgen in Masse, also ohne Verwendung von (toxischen) Lösungsmitteln.

Die Polymerisation des Präpolymeren kann chemisch oder durch Bestrahlung initiiert werden. Zur chemischen Initiierung kann beispielsweise Wasserstoffperoxid verwendet werden.

Nach Initiierung der Polymerisation des Präpolymeren wird das Polyurethan bildende Gemisch plastisch in ein Implantat. Um die Offenporigkeit des plastisch implantierten Polyurethans zu erhalten, kann die Polysisocyanat-Komponente in einem solchen Überschuß eingesetzt werden, daß während der Polymerisation des Polyurethans Kohlendioxid freigesetzt wird, das die Poren des Polyurethan-Schaums bildet. Das Molverhältnis der Isocyanatgruppen der Polysisocyanat-Komponente zu den Hydroxylgruppen der Polyol-Komponente (oder gegebenenfalls zu den Aminogruppen der Polyamin-Komponente) beträgt deshalb vorzugsweise mehr als zwei. Statt eines Polysisocyanat-Überschusses kann zur Porenbildung auch ein Schäummittel verwendet werden.

das während der Polymerisation des Polyurethans Kohlendioxid oder ein anderes nicht toxisches Gas bildet.

Um einen steiferen Polyurethan-Schaum zu erhalten, hat es sich als vorteilhaft erwiesen, dem Präpolymer vor dessen Polymerisation ein aliphatisches Diisocyanat mit wenigstens drei Methylengruppen zwischen den beiden Isocyanatgruppen zuzusetzen, insbesondere die erwähnte 2,6-Diisocyanat-hexansäure. Ein steifer Schaum ist beispielsweise bei einem Knochenaufbau, etwa einer Augmentation im Kieferknochen, erwünscht.

Zur Porenbildung werden der polymerisierbaren Stoffzusammensetzung ferner vorzugsweise wasserlösliche Feststoffpartikel zugesetzt, insbesondere Salze, wie Alkali- oder Erdalkali-Chloride oder Sulfate, wie Glucose. Die Feststoffpartikel werden aus dem implantierten Polymerisat herausgelöst. Die wasserlöslichen Feststoffpartikel dienen insbesondere zur Verbindung der Blasen innerhalb des Polymerisats, die durch das Gas gebildet werden, das während der Polymerisation entsteht. Die Menge der wasserlöslichen Feststoffpartikel kann beispielsweise 10 bis 60 Vol.-% des Implantats betragen.

Das Porenvolumen des Schaumes sollte einerseits groß genug sein, um die Gewebeproliferation nicht zu beeinträchtigen, andererseits muß der Schaum eine hinreichende Festigkeit besitzen. Demgemäß sollte das Porenvolumen des Schaums mindestens 30 Vol.-%, insbesondere mindestens 50 Vol.-% betragen. Die durchschnittliche Porengröße kann 200 bis 600 µm betragen, insbesondere 350 bis 450 µm.

Die Porengröße kann unterschiedlich sein. Falls das Gewebe ein Knochengewebe ist, kann die Porengröße ähnlich der Eröffnungszone des hyalinen Knorpels bei der enchondralen Ossifikation beispielsweise 200 bis 600 µm betragen, während die Zwischenverbindungen der Poren entsprechend dem Querschnitt der Osteoklasten und Osteoblasten einen Durchmesser von weniger als 400 µm besitzen sollten.

Falls ein Gewebe nur langsamer Proliferationsgeschwindigkeit, z. B. Knorpelgewebe gebildet werden soll, das an ein Gewebe mit hoher Proliferationsgeschwindigkeit, beispielsweise Bindegewebe angrenzt, muß verhindert werden, daß das Bindegewebe in den Schaum hineinwachsen kann. Dies wird vorzugsweise dadurch erreicht, daß der offporeige Schaum auf der von den zu regenerierende Gewebe abgewandten Seite eine geschlossene Haut bildet. Eine solche Haut bildet sich häufig von selbst an der freien Oberfläche der implantierten Stoffzusammensetzung während der Polymerisation. Sie kann jedoch auch beispielsweise durch mechanisches Glätten der freien Oberfläche während der Polymerisation erzeugt werden.

Wenn mit dem erfindungsgemäßen Implantat ein Knorpelgewebe gebildet werden soll, kann die polymerisierbare Stoffzusammensetzung ein Knochenersatz-Material als Füllstoff erhalten, insbesondere Hydroxylapatit, Tricalciumphosphat, Aluminiumoxid-Keramiken, aber auch sogenannte Bioglas.

Ein wichtiger Aspekt des erfindungsgemäßen Implantats besteht darin, daß es als Wirkstoff-Carrier verwendet werden kann. Dazu werden der polymerisierbaren Stoffzusammensetzung Hohlkugeln zugesetzt, die den Wirkstoff enthalten. Der Wirkstoff wird damit ortständig verteilt. Die Wirkstoffe oder Botenstoffe können aber auch in die vorstehend beschriebenen wasserlöslichen Feststoffpartikel eingelagert sein und durch deren Auflösung freigesetzt werden.

Die Hohlkugeln müssen einerseits eine hinreichende chemische Stabilität besitzen, damit sie bei der Polymerisation nicht zerstört werden. Falls ein Polyurethan-Schaum gebildet wird, ist dies insbesondere bei Wirkstoffen von Bedeutung, die Amin- oder dergleichen Gruppen besitzen, die mit der Polyisocyanat-Komponente reagieren können. Zu

anderen müssen die Hohlkugeln resorbier- bzw. biodegradierbar sein, damit der Wirkstoff freigesetzt werden kann. Dazu können die Hohlkugeln beispielsweise aus Polyhydroxybuttersäure, Polylactid aber auch aus biodegradierbarem Polyurethan bestehen.

Der Wirkstoff kann ein klassisches Arzneimittel, beispielsweise ein Antibiotikum, wie Tetracyclin, ein Corticoid oder dergleichen sein.

Um die Gewebebildung zu beschleunigen, wird als Wirkstoff jedoch vorzugsweise ein Gewebeshormon verwendet, insbesondere von der Gruppe der Amelogenine sowie BM (bone morphogenetic)-Proteine. Das Hauptproblem der klinischen Anwendung der Gewebeshormone, das in deren Ortständigkeit bzw. Platzierung beruht, wird durch das erfindungsgemäße Implantat gelöst.

Denn das erfindungsgemäße Implantat kann, wenn es zur Knochenbildung eingesetzt wird, insbesondere zur Auffüllung parodontaler Knochentassen, Augmentation an Kieferknochen, zur endodontischen Füllung und zur Beseitigung von Knochendefekten verwendet werden. Auch kann das erfindungsgemäße Implantat zur Osteoporose-Behandlung eingesetzt werden, insbesondere können die Wirbelkörper der Osteoporose-Patienten mit der erfindungsgemäßen, zu einem Schaum polymerisierbaren Stoffzusammensetzung gefüllt werden, wobei die Zusammensetzung, wie vorstehend erwähnt, in biodegradierbare Hohlkugeln oder in die besagten wasserlöslichen Feststoffpartikel eingeschlossene Gewebeshormone enthalten kann.

Die erfindungsgemäße Stoffzusammensetzung ist jedoch nicht nur zur Herstellung von Implantaten zur Regenerierung bzw. Bildung von Knorpelgewebe geeignet. Sie kann beispielsweise auch als Verband verwendet werden, insbesondere für Brandverletzungen der Haut. Durch die Brandverletzung der Haut wird nämlich dem darunterliegenden Gewebe Wasser entzogen. Durch Auflagen der erfindungsgemäßen Stoffzusammensetzung auf die Haut wird dieser Wasserentzug gestoppt. Zudem kann sich die Haut durch Einwachsen in den Schaum schnell regenerieren.

Eine weitere Anwendungsmöglichkeit der erfindungsgemäßen Stoffzusammensetzung sind Implantate zur Tumorbildung. Dazu wird nach Entfernung des Tumorgewebes die erfindungsgemäße Zusammensetzung implantiert, wobei sie als Carrier zur Abgabe des Tumorkrebstoff-Faktors ausgebildet ist, also biodegradierbare Hohlkugeln enthält, die Tumorkrebstoff-Faktor enthalten.

Wenn die Hohlkugeln oder wasserlöslichen Feststoffpartikel Neurotransmitter enthalten, kann die erfindungsgemäße Stoffzusammensetzung ferner auch für diesen Wirkstoff als Carrier verwendet werden. Damit kann Nervengewebe regeneriert werden. So kann beispielsweise durch mikroinvasive Chirurgie die erfindungsgemäße Stoffzusammensetzung an den betreffenden Stellen im Gehirn implantiert werden, z. B. um Epilepsie zu behandeln. Zudem kann die Stoffzusammensetzung zu einem elektrisch leitfähigem Schaum bzw. Kunststoff auspolymerisieren, der nur bedingt abbaubar ist.

#### Beispiel 1

- 60 10 Gewichtsteile Castoröl
- 25 Gewichtsteile eines Diolsters (mittleres Molekulargewicht etwa 400)
- 80 Gewichtsteile Trimethylendiisocyanat
- 15 Gewichtsteile Hydroxylapatit (Marke "Bio-Oss" der Firma Geistlich)
- 65 5 Gewichtsteile Hohlkugeln aus Polymilchsäure, die Amelogenine (Handelsname "Endogain") oder BMP enthalten

- Leerseite -